



①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

①⑫ **Offenlegungsschrift**
①⑩ **DE 197 42 025 A 1**

⑤① Int. Cl.⁶:
A 61 K 7/40
A 61 K 31/70
A 61 K 31/35
C 07 H 17/04

②① Aktenzeichen: 197 42 025.7
②② Anmeldetag: 24. 9. 97
④③ Offenlegungstag: 25. 3. 99

DE 197 42 025 A 1

⑦① Anmelder:
Beiersdorf AG, 20253 Hamburg, DE

⑦② Erfinder:
Stäb, Franz, Dr., 21379 Echem, DE; Keyhani, Reza,
22117 Hamburg, DE; Schönrock, Uwe, Dr., 23866
Nahe, DE; Max, Heiner, Dr., 22297 Hamburg, DE;
Bleck, Oliver, 20249 Hamburg, DE

⑤⑤ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
zu ziehende Druckschriften:

DE	44 44 238 A1
DE	44 32 947 A1
FR	27 23 316 A1
US	55 59 146
EP	05 95 694 A1
EP	05 86 303 A1
EP	04 67 795 A2

Chemical Abstracts:
Vol.127, Ref. 231935;
Vol.123, Ref. 246781d;
Vol.117, Ref. 143386a;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤④ Verwendung von Flavonen und Flavonoiden zur Hautaufhellung oder zur Verhinderung der durch oxidative Proteinaggregation hervorgerufenen Altersflecken
- ⑤⑦ Verwendung von kosmetisch oder pharmazeutisch unbedenklichen Flavonderivaten und Flavanonderivaten, insbesondere von Flavonoiden, gegen unerwünschte Pigmentierung der Haut.

DE 197 42 025 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung an sich bekannter Wirkstoffe, zur kosmetischen und topischen dermatologischen Hautaufhellung oder zur Verhinderung der Hautbräunung, insbesondere der durch oxidative Proteinaggregation hervorgerufenen Altersflecken.

In einer bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung kosmetische und dermatologische Zubereitungen zur Prophylaxe und Behandlung kosmetischer oder dermatologischer Hautveränderungen wie z. B. der unerwünschten Pigmentierung, beispielsweise lokale Hyper- und Fehlpigmentierungen (beispielsweise Leberflecken, Sommersprossen), aber auch zur rein kosmetischen Aufhellung größerer, dem individuellen Hauttyp an sich durchaus angemessen pigmentierter Hautflächen.

Für die Pigmentierung der Haut verantwortlich sind zum einen die Melanozyten, welche in der untersten Schicht der Epidermis, dem Stratum basale, neben den Basalzellen als- je nach Hauttyp entweder vereinzelt oder aber mehr oder weniger gehäuft auftretende pigmentbildende Zellen vorzufinden sind.

Mit zunehmendem Alter treten zum anderen Lipofuscingranula auf, die sich in der Dermis ablagern und zu unregelmäßigen, dunklen Pigmentflecken (Altersflecken) führen. Die Pigmentablagerungen entstehen durch sogenannte "AGE's" (Advanced Glycosylation End products), die durch oxidative Prozesse an den Kohlenhydratresten von Proteinen der Haut und anschließende Polymerisation entstehen.

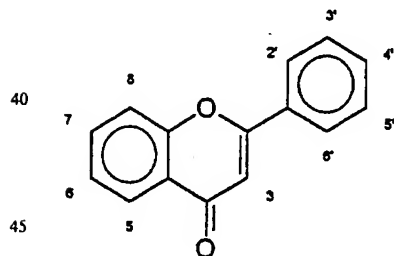
Probleme mit Hyperpigmentierung der Haut haben vielfältige Ursachen bzw. sind Begleiterscheinungen vieler biologischer Vorgänge, z. B. UV-Strahlung (z. B. Sommersprossen, Ephelides), genetische Disposition, Fehlpigmentierung der Haut bei der Wundheilung bzw. -vernarbung oder der Hautalterung (z. B. Lentigines seniles).

Es sind Wirkstoffe und Zubereitungen bekannt, welche der Hautpigmentierung entgegenwirken. Im praktischen Gebrauch sind im wesentlichen Präparate auf der Grundlage von Hydrochinon, welche aber einesteils erst nach mehrwöchiger Anwendung ihre Wirkung zeigen, deren übertrieben lange Anwendung andererseits aus toxikologischen Gründen bedenklich ist. Auch die Inhibierung der Tyrosinase mit Substanzen wie Kojisäure, Ascorbinsäure und Azelainsäure sowie deren Derivaten ist geläufig, hat aber kosmetische und dermatologische Nachteile.

Diesem Übelstande abzuwehren, war Aufgabe der vorliegenden Erfindung.

Die Verwendung von Flavonen bzw. Flavonoiden in der Kosmetik bzw. Dermatologie ist an sich bekannt. So beschreibt die DE-OS 44 44 238 Kombinationen von Zimtsäurederivaten und Flavonglycosiden, beispielsweise α -Glycosylrutin als Antioxidantien und als Wirkstoffe gegen andere Indikationen. In den Patentoffenlegungsschriften JP-Heisei-08/099859, JP-Heisei-07/233046, JP-Heisei-06/321759 sowie EP-357042 wird die Verwendung gewisser Flavonoide als sogenannte Skin-whitening-Agenzien beschrieben, wobei dies allerdings die großflächige Hautaufhellung betrifft, die einem anderen Mechanismus unterworfen sind, nämlich der Hemmung der Tyrosinaseaktivität bzw. einfach der UV-Absorption.

Flavon und seine Derivate (oft auch kollektiv "Flavone" genannt) sind durch folgende Grundstruktur gekennzeichnet (Substitutionspositionen angegeben):



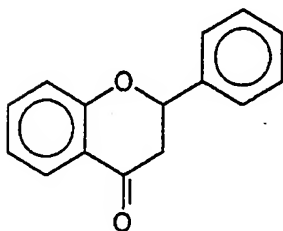
Einige der wichtigeren Flavone, welche auch in der belebten Natur aufzufinden sind, sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt:

	OH-Substitutionspositionen							
	3	5	7	8	2'	3'	4'	5'
Flavon	-	-	-	-	-	-	-	-
Flavonol	+	-	-	-	-	-	-	-
Chrysin	-	+	+	-	-	-	-	-
Galangin	+	+	+	-	-	-	-	-
Apigenin	-	+	+	-	-	-	+	-
Fisetin	+	-	+	-	-	+	+	-
Luteolin	-	+	+	-	-	+	+	-
Kämpferol	+	+	+	-	-	-	+	-
Quercetin	+	+	+	-	-	+	+	-
Morin	+	+	+	-	+	-	+	-
Robinetin	+	-	+	-	-	+	+	+
Gossypetin	+	+	+	+	-	+	+	-
Myricetin	+	+	+	-	-	+	+	+

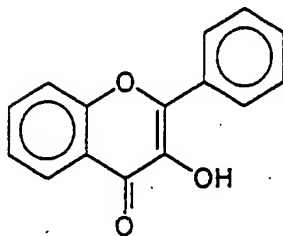
In der Natur kommen Flavone in der Regel in glycosidierter Form vor.

Es war indes überraschend und für den Fachmann nicht vorherzusehen, daß die Verwendung von kosmetisch oder pharmazeutisch unbedenklichen Flavonderivaten und Flavanonderivaten, insbesondere von Flavonoiden, gegen unerwünschte Pigmentierung der Haut bzw. die Verwendung kosmetischer oder dermatologischer Zubereitungen mit einem wirksamen Gehalt an kosmetisch oder pharmazeutisch unbedenklichen Flavonderivaten und Flavanonderivaten, insbesondere von Flavonoiden, gegen unerwünschte Pigmentierung der Haut, den Nachteilen des Standes der Technik abhelfen.

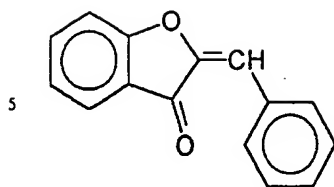
Flavonoide sind Glycoside der Flavone, der Flavanone, deren Grundgerüst durch die folgende Struktur gekennzeichnet ist:



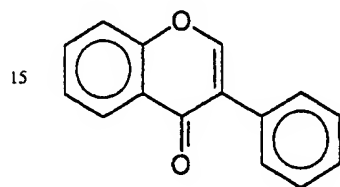
der 3-Hydroxyflavone (Flavonole), deren Grundgerüst durch die folgende Struktur gekennzeichnet ist:



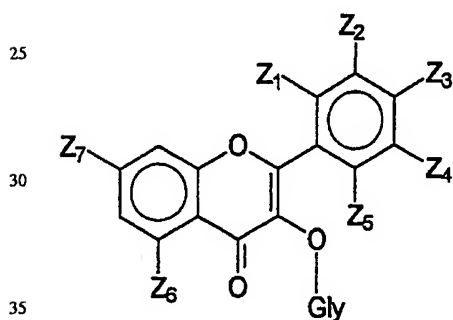
der Aurone, deren Grundgerüst durch die folgende Struktur gekennzeichnet ist:



10 sowie der Isoflavone, deren Grundgerüst durch die folgende Struktur gekennzeichnet ist:

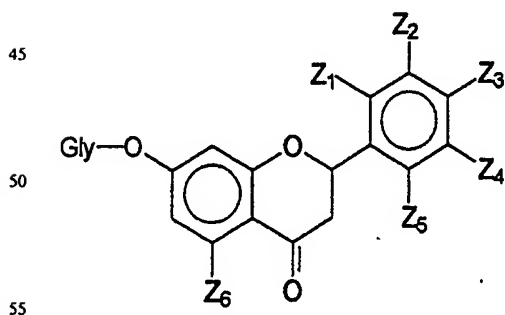


20 Erfindungsgemäß werden die Flavonoide bevorzugt gewählt aus der Gruppe der Substanzen der generischen Strukturformel



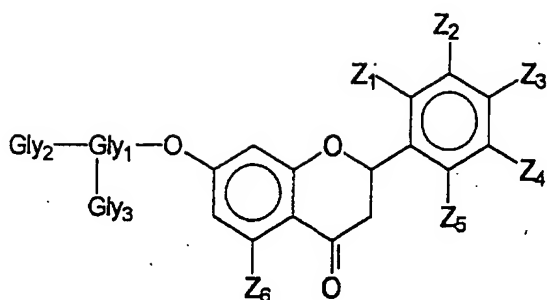
40 wobei Z_1 - Z_7 unabhängig voneinander gewählt werden aus der Gruppe H, OH, Alkoxy- sowie Hydroxyalkoxy-, wobei die Alkoxy- bzw. Hydroxyalkoxygruppen verzweigt und unverzweigt sein und 1-18 C-Atome aufweisen können, und wobei Gly gewählt wird aus der Gruppe der Mono- und Oligoglycosidreste.

Erfindungsgemäß können die Flavonoide aber auch vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe der Substanzen der generischen Strukturformel



60 wobei Z_1 - Z_6 unabhängig voneinander gewählt werden aus der Gruppe H, OH, Alkoxy- sowie Hydroxyalkoxy-, wobei die Alkoxy- bzw. Hydroxyalkoxygruppen verzweigt und unverzweigt sein und 1-18 C-Atome aufweisen können, und wobei Gly gewählt wird aus der Gruppe der Mono- und Oligoglycosidreste.

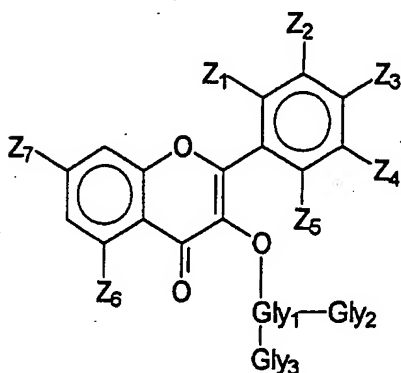
Bevorzugt können solche Strukturen gewählt werden aus der Gruppe der Substanzen der generischen Strukturformel



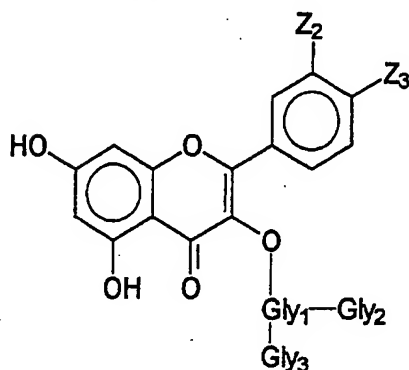
wobei Gly₁, Gly₂ und Gly₃ unabhängig voneinander Monoglycosidreste oder darstellen. Gly₂ bzw. Gly₃ können auch
einzeln oder gemeinsam Absättigungen durch Wasserstoffatome darstellen.

Bevorzugt werden Gly₁, Gly₂ und Gly₃ unabhängig voneinander gewählt aus der Gruppe der Hexosylreste, insbeson-
dere der Rhamnosylreste und Glucosylreste. Aber auch andere Hexosylreste, beispielsweise Allosyl, Altrosyl, Galacto-
syl, Gulosyl, Idosyl, Mannosyl und Talosyl sind gegebenenfalls vorteilhaft zu verwenden. Es kann auch erfindungsge-
mäß vorteilhaft sein, Pentosylreste zu verwenden.

Vorteilhaft werden Z₁-Z₅ unabhängig voneinander gewählt aus der Gruppe H, OH, Methoxy-, Ethoxy- sowie 2-Hy-
droxyethoxy-, und die Flavonglycoside haben die Struktur



Besonders vorteilhaft werden die erfindungsgemäßen Flavonglycoside aus der Gruppe, welche durch die folgende
Struktur wiedergegeben werden:

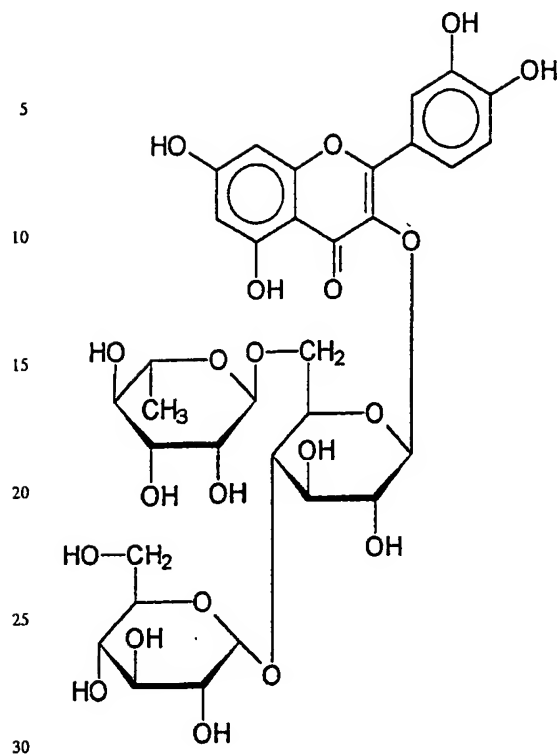


wobei Gly₁, Gly₂ und Gly₃ unabhängig voneinander Monoglycosidreste oder darstellen. Gly₂ bzw. Gly₃ können auch
einzeln oder gemeinsam Absättigungen durch Wasserstoffatome darstellen.

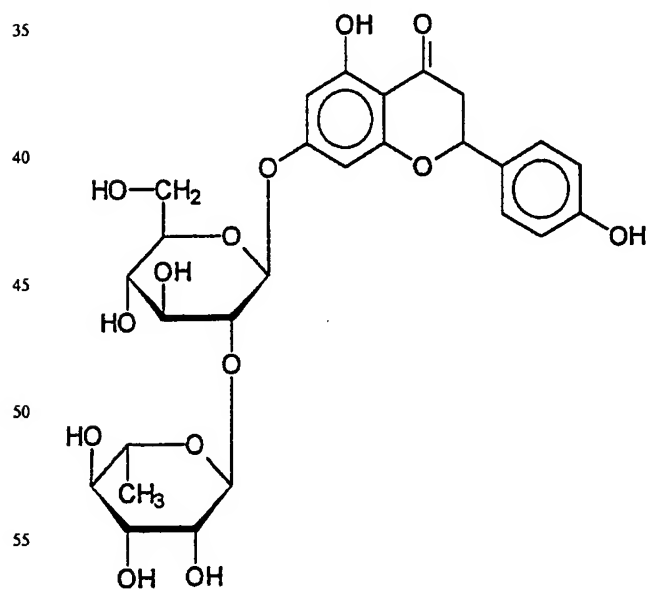
Bevorzugt werden Gly₁, Gly₂ und Gly₃ unabhängig voneinander gewählt aus der Gruppe der Hexosylreste, insbeson-
dere der Rhamnosylreste und Glucosylreste. Aber auch andere Hexosylreste, beispielsweise Allosyl, Altrosyl, Galacto-
syl, Gulosyl, Idosyl, Mannosyl und Talosyl sind gegebenenfalls vorteilhaft zu verwenden. Es kann auch erfindungsge-
mäß vorteilhaft sein, Pentosylreste zu verwenden.

Besonders vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung ist, das oder die Flavonglycoside zu wählen aus der
Gruppe α -Glucosylrutin, α -Glucosylmyricitrin, α -Glucosylisoquercitrin und α -Glucosylquercitrin.

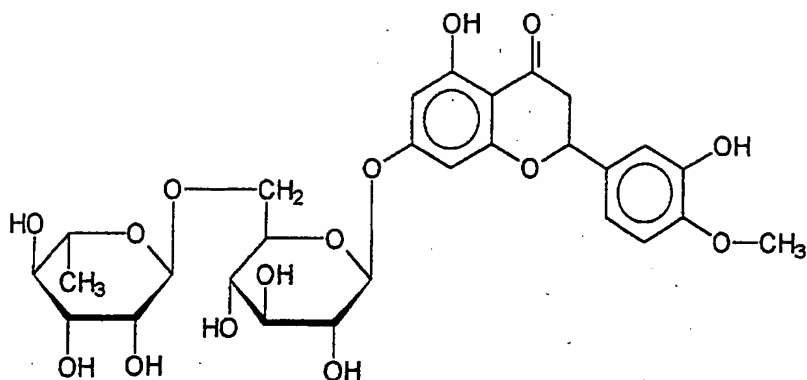
Ein erfindungsgemäß besonders vorteilhaftes Flavonoid ist α -Glucosylrutin. Es zeichnet sich durch folgende Struktur
aus:



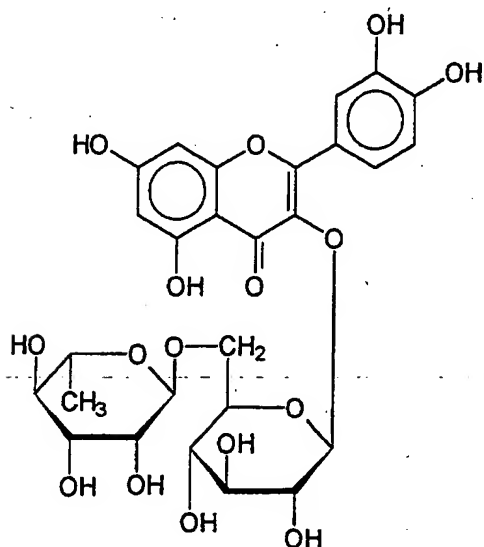
Ein weiteres erfindungsgemäß besonders vorteilhaftes Flavonoid ist Naringin (Aurantiin, Naringenin-7-rhamnoglucosid). Es zeichnet sich durch folgende Struktur aus:



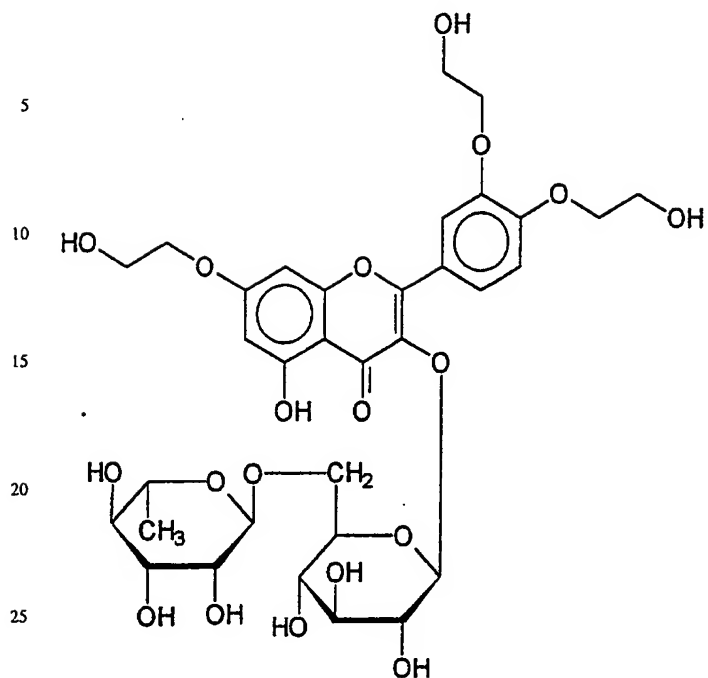
Ein weiteres erfindungsgemäß besonders vorteilhaftes Flavonoid ist Hesperidin (3',5,7-Trihydroxy-4'-methoxyflavanon-7-rutinosid, Hesperidosid, Hesperetin-7-O-rutinosid). Es zeichnet sich durch folgende Struktur aus:



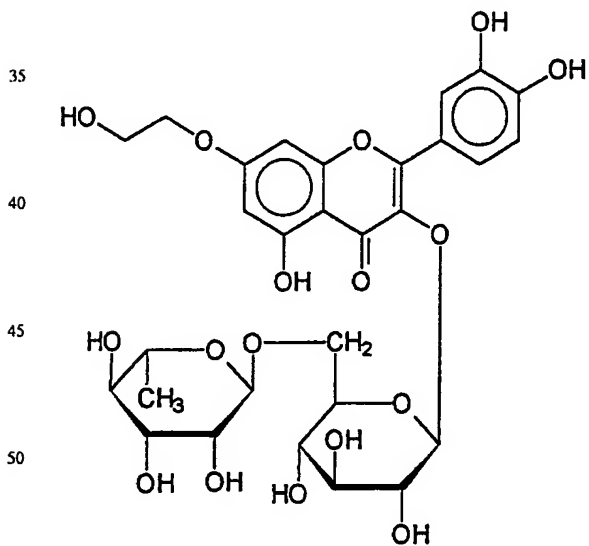
Ein weiteres erfindungsgemäß besonders vorteilhaftes Flavonoid ist Rutin (3,3',4',5,7-Pentahydroxyflavon-3-rutinosid, Quercetin-3-rutinosid, Sophorin, Birutan, Rutabion, Taurutin, Phytomelin, Melin). Es zeichnet sich durch folgende Struktur aus:



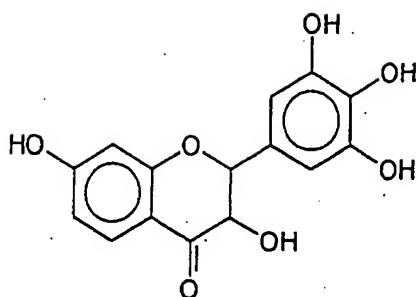
Ein weiteres erfindungsgemäß besonders vorteilhaftes Flavonoid ist Troxerutin (3,5-Dihydroxy-3',4',7-tris(2-hydroxyethoxy)-flavon-3-(6-O-(6-deoxy- α -L-mannopyranosyl)- β -D-glucopyranosid)). Es zeichnet sich durch folgende Struktur aus:



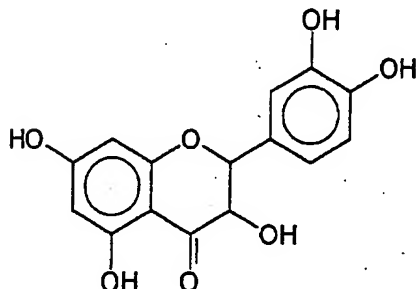
Ein weiteres erfindungsgemäß besonders vorteilhaftes Flavonoid ist Monoxerutin (3,3',4',5-Tetrahydroxy-7-(2-hydroxyethoxy)-flavon-3-(6-O-(6-deoxy- α -L-mannopyranosyl)- β -D-glucopyranosid)). Es zeichnet sich durch folgende Struktur aus:



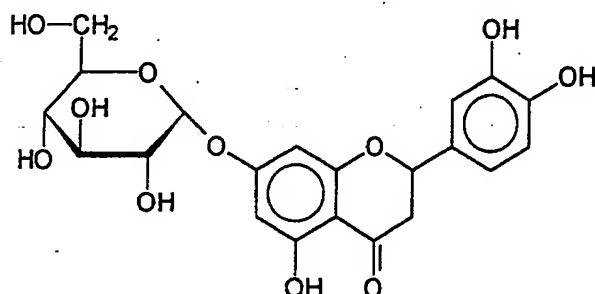
Ein weiteres erfindungsgemäß besonders vorteilhaftes Flavonoid ist Dihydrorobinetin (3,3',4',5',7-Pentahydroxyflavon). Es zeichnet sich durch folgende Struktur aus:



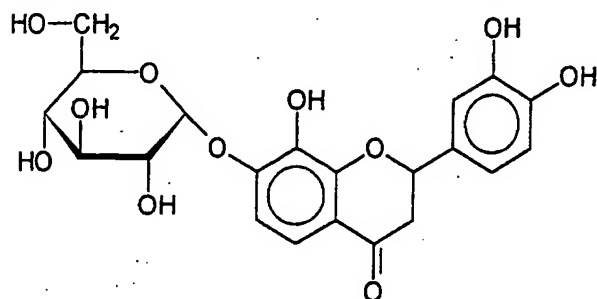
Ein weiteres erfindungsgemäß besonders vorteilhaftes Flavonoid ist Taxifolin (3,3',4',5,7-Pentahydroxyflavanon). Es zeichnet sich durch folgende Struktur aus:



Ein weiteres erfindungsgemäß besonders vorteilhaftes Flavonoid ist Eriodictyol-7-glucosid (3',4',5,7-Tetrahydroxyflavanon-7-glucosid). Es zeichnet sich durch folgende Struktur aus:



Ein weiteres erfindungsgemäß besonders vorteilhaftes Flavonoid ist Flavanomarein (3',4',7,8-Tetrahydroxyflavanon-7-glucosid). Es zeichnet sich durch folgende Struktur aus:



Die Schrift JP-OS Hei-06-138,941 beschreibt zwar orale Zubereitungen mit einem Gehalt an wasserlöslichen Glycosiden, welche beispielsweise gewählt werden können aus der Gruppe α -Glucosylrutin, α -Glucosylmyricetin, α -Glucosylisoquercitrin und α -Glucosylquercitrin. Die Schrift JP-OS Hei-04-363,395 beschreibt ein Verfahren, die Zersetzung von Parfümbestandteilen zu verhindern, welche sich unter anderem durch einen Zusatz an α -Glucosylrutin zu den entsprechenden Zubereitungen auszeichnet. Ferner beschreiben die Schriften EP-OS 586 303 und EP-OS 595 694 die Verwendung von Flavonoiden als Antioxidantien bzw. Lichtschutzsubstanzen in Kosmetika.

Kein Hinweis ist diesen Schriften aber zu entnehmen, welcher in die Richtung der vorliegenden Erfindung weisen könnte.

Die erfindungsgemäß verwendeten, kosmetisch oder pharmazeutisch unbedenklichen Flavonderivate und Flavanonderivate, insbesondere Flavonoide im eigentlichen Sinne, hemach, ungeachtet, ob eine Einzelsubstanz oder ein Isome-

rengemisch oder ein Gemisch verschiedener Einzelsubstanzen vorliegt, kollektiv auch "erfindungsgemäß verwendeter Wirkstoff" genannt, haben sich als hervorragende Wirkstoffe gegen unerwünschte Pigmentierung, insbesondere lokale Hyperpigmentierung, und zwar sowohl präventiv wie auch im Sinne einer Behandlung, erwiesen.

- Erfindungsgemäß kann der Gehalt an erfindungsgemäß verwendetem Wirkstoff in den kosmetischen oder topischen dermatologischen Zubereitungen 0,01–10 Gew.-%, bevorzugt 0,1–5 Gew.-%, insbesondere 0,2–2,0 Gew.-% betragen, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.

- Es hat sich überraschenderweise herausgestellt, daß der erfindungsgemäß verwendete Wirkstoff die der Erfindung zugrundeliegenden Aufgaben erfüllt. Bei Anwendung des erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoffes bzw. kosmetischer oder topischer dermatologischer Zubereitungen mit einem wirksamen Gehalt an erfindungsgemäß verwendetem Wirkstoff ist eine wirksame Prophylaxe gegen unerwünschte Pigmentierung möglich. Es ist erfindungsgemäß insbesondere äußerst vorteilhaft, den erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoff bzw. kosmetische oder topische dermatologische Zubereitungen mit einem wirksamen Gehalt an erfindungsgemäß verwendetem Wirkstoff zur kosmetischen oder dermatologischen Behandlung unerwünschter Hautpigmentierung, also beispielsweise *Lentiginos seniles*, zu verwenden.

- Die Prophylaxe bzw. die kosmetische oder dermatologische Behandlung mit dem erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoff bzw. mit den kosmetischen oder topischen dermatologischen Zubereitungen mit einem wirksamen Gehalt an erfindungsgemäß verwendetem Wirkstoff erfolgt in der üblichen Weise, und zwar dergestalt, daß der erfindungsgemäß verwendete Wirkstoff bzw. die kosmetischen oder topischen dermatologischen Zubereitungen mit einem wirksamen Gehalt an erfindungsgemäß verwendetem Wirkstoff auf die betroffenen Hautstellen aufgetragen wird.

- Vorteilhaft kann der erfindungsgemäß verwendete Wirkstoff eingearbeitet werden in übliche kosmetische und dermatologische Zubereitungen, welche in verschiedenen Formen vorliegen können. So können sie z. B. eine Lösung, eine Emulsion vom Typ Wasser-in-Öl (W/O) oder vom Typ Öl-in-Wasser (O/W), oder eine multiple Emulsionen, beispielsweise vom Typ Wasser-in-Öl-in-Wasser (W/O/W) oder Öl-in-Wasser-in-Öl (O/W/O), eine Hydrodispersion oder Lipodispersion, ein Gel, einen festen Stift oder auch ein Aerosol darstellen.

- Erfindungsgemäße Emulsionen im Sinne der vorliegenden Erfindung, z. B. in Form einer Creme, einer Lotion, einer kosmetischen Milch sind vorteilhaft und enthalten z. B. Fette, Öle, Wachse und/oder andere Fettkörper, sowie Wasser und einen oder mehrere Emulgatoren, wie sie üblicherweise für einen solchen Typ der Formulierung verwendet werden.

Es ist auch möglich und vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung, den erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoff in wäßrige Systeme bzw. Tensidzubereitungen zur Reinigung der Haut und der Haare einzufügen.

- Es ist dem Fachmann natürlich bekannt, daß anspruchsvolle kosmetische Zusammensetzungen zumeist nicht ohne die üblichen Hilfs- und Zusatzstoffe denkbar sind. Darunter zählen beispielsweise Konsistenzgeber, Füllstoffe, Parfum, Farbstoffe, Emulgatoren, zusätzliche Wirkstoffe wie Vitamine oder Proteine, Lichtschutzmittel, Stabilisatoren, Insektenrepellentien, Alkohol, Wasser, Salze, antimikrobiell, proteolytisch oder keratolytisch wirksame Substanzen usw.

Mutatis mutandis gelten entsprechende Anforderungen an die Formulierung medizinischer Zubereitungen.

- Medizinische topische Zusammensetzungen im Sinne der vorliegenden Erfindung enthalten in der Regel ein oder mehrere Medikamente in wirksamer Konzentration. Der Einfachheit halber wird zur sauberen Unterscheidung zwischen kosmetischer und medizinischer Anwendung und entsprechenden Produkten auf die gesetzlichen Bestimmungen der Bundesrepublik Deutschland verwiesen (z. B. Kosmetikverordnung, Lebensmittel- und Arzneimittelgesetz).

Es ist dabei ebenfalls von Vorteil, den erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoff als Zusatzstoff zu Zubereitungen zu geben, die bereits andere Wirkstoffe für andere Zwecke enthalten.

- Entsprechend können kosmetische oder topische dermatologische Zusammensetzungen im Sinne der vorliegenden Erfindung, je nach ihrem Aufbau, beispielsweise verwendet werden als Hautschutzcreme, Reinigungsmilch, Sonnenschutzlotion, Nährcreme, Tages- oder Nachtcreme usw. Es ist gegebenenfalls möglich und vorteilhaft, die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen als Grundlage für pharmazeutische Formulierungen zu verwenden.

- Günstig sind gegebenenfalls auch solche kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen, die in der Form eines Sonnenschutzmittels vorliegen. Vorzugsweise enthalten diese neben dem erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoff zusätzlich mindestens eine UVA-Filtersubstanz und/oder mindestens eine UVB-Filtersubstanz und/oder mindestens ein anorganisches Pigment.

- Es ist aber auch vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindungen, solche kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen zu erstellen, deren hauptsächlichlicher Zweck nicht der Schutz vor Sonnenlicht ist, die aber dennoch einen Gehalt an UV-Schutzsubstanzen enthalten. So werden beispielsweise in Tagescremes gewöhnlich UV-A- bzw. UV-B-Filtersubstanzen eingearbeitet.

Vorteilhaft können erfindungsgemäße Zubereitungen Substanzen enthalten, die UV-Strahlung im UVB-Bereich absorbieren, wobei die Gesamtmenge der Filtersubstanzen z. B. 0,1 Gew.-% bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 10 Gew.-%, insbesondere 1 bis 6 Gew.-% beträgt, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.

- Die UVB-Filter können öllöslich oder wasserlöslich sein. Als öllösliche Substanzen sind z. B. zu nennen:

- 3-Benzylidencampher und dessen Derivate, z. B. 3-(4-Methylbenzyliden)campher,
- 4-Aminobenzoësäure-Derivate, vorzugsweise 4-(Dimethylamino)-benzoësäure(2-ethylhexyl)ester, 4-(Dimethylamino)benzoësäureamylester;
- Ester der Zimtsäure, vorzugsweise 4-Methoxyzimtsäure(2-ethylhexyl)ester, 4-Methoxyzimtsäureisopentylester;
- Ester der Salicylsäure, vorzugsweise Salicylsäure(2-ethylhexyl)ester, Salicylsäure-(4-isopropylbenzyl)ester, Salicylsäurehomomenthylester;
- Derivate des Benzophenons, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon;
- Ester der Benzalmalonsäure, vorzugsweise 4-Methoxybenzalmalonsäuredi(2-ethylhexyl)ester;
- 2,4,6-Triänilino-(p-carbo-2'-ethyl-1'-hexyloxy)-1,3,5-triazin

Als wasserlösliche Substanzen sind vorteilhaft:

- 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure und deren Salze, z. B. Natrium-, Kalium- oder Triethanolammonium-Salze,
- Sulfonsäure-Derivate von Benzophenonen, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihre Salze;
- Sulfonsäure-Derivate des 3-Benzylidencamphers, wie z. B. 4-(2-Oxo-3-borylidenmethyl)benzolsulfonsäure, 2-Methyl-5-(2-oxo-3-borylidenmethyl)sulfonsäure und ihre Salze.

5

Die Liste der genannten UVB-Filter, die erfindungsgemäß Verwendung finden können, soll selbstverständlich nicht limitierend sein.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Kombination eines erfindungsgemäßen UVA-Filters mit einem UVB-Filter bzw. eine erfindungsgemäße kosmetische oder dermatologische Zubereitung, welche auch einen UVB-Filter enthält.

10

Es kann auch von Vorteil sein, in erfindungsgemäßen Zubereitungen UVA-Filter einzusetzen, die üblicherweise in kosmetischen und/oder dermatologischen Zubereitungen enthalten sind. Bei solchen Filtersubstanzen handelt es sich vorzugsweise um Derivate des Dibenzoylmethans, insbesondere um 1-(4'-tert-Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)-propan-1,3-dion und um 1-Phenyl-3-(4'-isopropylphenyl)propan-1,3-dion. Auch Zubereitungen, die diese Kombinationen enthalten, sind Gegenstand der Erfindung. Es können die gleichen Mengen an UVA-Filtersubstanzen verwendet werden, welche für UVB-Filtersubstanzen genannt wurden.

15

Kosmetische und/oder dermatologische Zubereitungen im Sinne der vorliegenden Erfindung können auch anorganische Pigmente enthalten, die üblicherweise in der Kosmetik zum Schutze der Haut vor UV-Strahlen verwendet werden. Dabei handelt es sich um Oxide des Titans, Zinks, Eisens, Zirkoniums, Siliciums, Mangans, Aluminiums, Cers und Mischungen davon, sowie Abwandlungen, bei denen die Oxide die aktiven Agentien sind. Besonders bevorzugt handelt es sich um Pigmente auf der Basis von Titandioxid. Es können die für die vorstehenden Kombinationen genannten Mengen verwendet werden.

20

Die erfindungsgemäßen kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen können kosmetische Wirk-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffe enthalten, wie sie üblicherweise in solchen Zubereitungen verwendet werden, z. B. Antioxidationsmittel, Konservierungsmittel, Bakterizide, Parfüme, Substanzen zum Verhindern des Schäumens, Farbstoffe, Pigmente, die färbende Wirkung haben, Verdickungsmittel, oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, weichmachende, anfeuchtende und/oder feuchthaltende Substanzen, Fette, Öle, Wachse oder andere übliche Bestandteile einer kosmetischen oder dermatologischen Formulierung wie Alkohole, Polyole, Polymere, Schaumstabilisatoren, Elektrolyte, organische Lösungsmittel oder Silikonderivate.

25

Es ist ebenfalls vorteilhaft, den Zubereitungen im Sinne der vorliegenden Erfindung übliche Antioxidantien zuzufügen. Erfindungsgemäß können als günstige Antioxidantien alle für kosmetische und/oder dermatologische Anwendungen geeigneten oder gebräuchlichen Antioxidantien verwendet werden.

30

Vorteilhaft werden die Antioxidantien gewählt aus der Gruppe bestehend aus Aminosäuren (z. B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole (z. B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z. B. Anserin), Carotinoide, Carotine (z. B. α -Carotin, β -Carotin, Lycopin) und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z. B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z. B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-, γ -Linoleyl-, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren Salze, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z. B. Buthioninsulfoximine, Homocystein-sulfoximin, Buthioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z. B. pmol bis μ mol/kg), ferner (Metall)-Chelatoren (z. B. α -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin), α -Hydroxysäuren (z. B. Zitronensäure, Milchsäure, Apfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate (z. B. γ -Linolensäure, Linolensäure, Ölsäure), Folsäure und deren Derivate, Alanindiessigsäure, Flavonoide, Polyphenole, Catechine, Ubichinon und Ubichinol und deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z. B. Ascorbylpalmitat, Mg-Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat), Tocopherole und Derivate (z. B. Vitamin-E-acetat), sowie Koniferylbenzoat des Benzocharzes, Rutinsäure und deren Derivate, Ferulasäure und deren Derivate, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajarsäure, Nordihydroguajarsäure, Trihydroxybutyrophenon, Harnsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Zink und dessen Derivate (z. B. ZnO, ZnSO₄) Selen und dessen Derivate (z. B. Selenmethionin), Stilbene und deren Derivate (z. B. Stilbenoxid, Trans-Stilbenoxid) und die erfindungsgemäß geeigneten Derivate (Salze, Ester, Ether, Zucker, Nukleotide, Nukleoside, Peptide und Lipide) dieser genannten Wirkstoffe.

35

40

45

50

Die Menge der Antioxidantien (eine oder mehrere Verbindungen) in den Zubereitungen beträgt vorzugsweise 0,001 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,05–20 Gew.-%, insbesondere 1–10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

55

Sofern Vitamin E und/oder dessen Derivate das oder die Antioxidantien darstellen, ist vorteilhaft, deren jeweilige Konzentrationen aus dem Bereich von 0,001–10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, zu wählen.

Sofern die kosmetische oder dermatologische Zubereitung im Sinne der vorliegenden Erfindung eine Lösung oder Emulsion oder Dispersion darstellt, können als Lösungsmittel verwendet werden:

60

- Wasser oder wäßrige Lösungen
- Öle, wie Triglyceride der Caprin- oder der Caprylsäure, vorzugsweise aber Rizinusöl;
- Fette, Wachse und andere natürliche und synthetische Fettkörper, vorzugsweise Ester von Fettsäuren mit Alkoholen niedriger C-Zahl, z. B. mit Isopropanol, Propylenglykol oder Glycerin, oder Ester von Fettalkoholen mit Alkansäuren niedriger C-Zahl oder mit Fettsäuren;
- Alkohole, Diole oder Polyole niedriger C-Zahl, sowie deren Ether, vorzugsweise Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerin, Ethylenglykol, Ethylenglykolmonoethyl- oder -monobutylether, Propylenglykolmonomethyl-, monoethyl- oder -monobutylether, Diethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether und analoge Produkte.

65

Insbesondere werden Gemische der vorstehend genannten Lösungsmittel verwendet. Bei alkoholischen Lösungsmitteln kann Wasser ein weiterer Bestandteil sein.

Die Ölphase der Emulsionen, Oleogelee bzw. Hydrosdispersionen oder Lipodispersionen im Sinne der vorliegenden Erfindung wird vorteilhaft gewählt aus der Gruppe der Ester aus gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen und gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkoholen einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen, aus der Gruppe der Ester aus aromatischen Carbonsäuren und gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkoholen einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen. Solche Esteröle können dann vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe Iso-
 10 propylmyristat, Isopropylpalmitat, Isopropylstearat, Isopropyloleat, n-Butylstearat, n-Hexyllaurat, n-Decyloleat, Isooctylstearat, Isononylstearat, Isononylisononanoat, 2-Ethylhexylpalmitat, 2-Ethylhexyllaurat, 2-Hexyldodecylstearat, 2-Octyldodecylpalmitat, Oleyloleat, Oleylerucat, Erucyloleat, Erucylerucat sowie synthetische, halbsynthetische und natürliche Gemische solcher Ester, z. B. Jojobaöl.

Ferner kann die Ölphase vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe der verzweigten und unverzweigten Kohlenwasserstoffe und -wachse, der Silikonöle, der Dialkylether, der Gruppe der gesättigten oder ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten Alkohole, sowie der Fettsäuretriglyceride, namentlich der Triglycerinester gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12-18 C-Atomen. Die Fettsäuretriglyceride können beispielsweise vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe der synthetischen, halbsynthetischen und natürlichen Öle, z. B. Olivenöl, Sonnenblumenöl, Sojaöl, Erdnußöl, Rapsöl, Mandelöl, Palmöl, Kokosöl, Palmkernöl und dergleichen mehr.

Auch beliebige Abmischungen solcher Öl- und Wachskomponenten sind vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung einzusetzen. Es kann auch gegebenenfalls vorteilhaft sein, Wachse, beispielsweise Cetylpalmitat, als alleinige Lipidkomponente der Ölphase einzusetzen.

Vorteilhaft wird die Ölphase gewählt aus der Gruppe 2-Ethylhexylisostearat, Octyldodecanol, Isotridecylisononanoat, Iseicosan, 2-Ethylhexylcocoat, C₁₂₋₁₅-Alkylbenzoat, Capryl-Caprinsäure-triglycerid, Dicaprylylether.

Besonders vorteilhaft sind Mischungen aus C₁₂₋₁₅-Alkylbenzoat und 2-Ethylhexylisostearat, Mischungen aus C₁₂₋₁₅-Alkylbenzoat und Isotridecylisononanoat sowie Mischungen aus C₁₂₋₁₅-Alkylbenzoat, 2-Ethylhexylisostearat und Isotridecylisononanoat.

Von den Kohlenwasserstoffen sind Paraffinöl, Squalan und Squalen vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung zu verwenden.

Vorteilhaft kann die Ölphase ferner einen Gehalt an cyclischen oder linearen Silikonölen aufweisen oder vollständig aus solchen Ölen bestehen, wobei allerdings bevorzugt wird, außer dem Silikonöl oder den Silikonölen einen zusätzlichen Gehalt an anderen Ölphasenkomponenten zu verwenden.

Vorteilhaft wird Cyclomethicon (Octamethylcyclotetrasiloxan) als erfindungsgemäß zu verwendendes Silikonöl eingesetzt. Aber auch andere Silikonöle sind vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung zu verwenden, beispielsweise Hexamethylcyclotrisiloxan, Polydimethylsiloxan, Poly(methylphenylsiloxan).

Besonders vorteilhaft sind ferner Mischungen aus Cyclomethicon und Isotridecylisononanoat, aus Cyclomethicon und 2-Ethylhexylisostearat.

Erfindungsgemäß verwendete Gele enthalten üblicherweise Alkohole niedriger C-Zahl, z. B. Ethanol, Isopropanol, 1,2-Propandiol, Glycerin und Wasser bzw. ein vorstehend genanntes Öl in Gegenwart eines Verdickungsmittels, das bei ölig-alkoholischen Gelen vorzugsweise Siliciumdioxid oder ein Aluminiumsilikat, bei wäßrig-alkoholischen oder alkoholischen Gelen vorzugsweise ein Polyacrylat ist.

Feste Stifte enthalten z. B. natürliche oder synthetische Wachse, Fettalkohole oder Fettsäureester. Bevorzugt werden Lippenpflegestifte sowie Stiftformulierungen zur Körperdesodorierung.

Übliche Grundstoffe, welche für die Verwendung als kosmetische Stifte im Sinne der vorliegenden Erfindung geeignet sind, sind flüssige Öle (z. B. Paraffinöle, Ricinusöl, Isopropylmyristat), halbfeste Bestandteile (z. B. Vaseline, Lanolin), feste Bestandteile (z. B. Bienenwachs, Ceresin und Mikrokristalline Wachse bzw. Ozokerit) sowie hochschmelzende Wachse (z. B. Carnaubawachs, Candelillawachs).

Als Treibmittel für aus Aerosolbehältern versprühbare kosmetische und/oder dermatologische Zubereitungen im Sinne der vorliegenden Erfindung sind die üblichen bekannten leichtflüchtigen, verflüssigten Treibmittel, beispielsweise Kohlenwasserstoffe (Propan, Butan, Isobutan) geeignet, die allein oder in Mischung miteinander eingesetzt werden können. Auch Druckluft ist vorteilhaft zu verwenden.

Natürlich weiß der Fachmann, daß es an sich nichttoxische Treibgase gibt, die grundsätzlich für die Verwirklichung der vorliegenden Erfindung in Form von Aerosolpräparaten geeignet wären, auf die aber dennoch wegen bedenkllicher Wirkung auf die Umwelt oder sonstiger Begleitumstände verzichtet werden sollte, insbesondere Fluorkohlenwasserstoffe und Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW).

Kosmetische Zubereitungen im Sinne der vorliegenden Erfindung können auch als Gele vorliegen, die neben einem wirksamen Gehalt am erfindungsgemäßen Wirkstoff und dafür üblicherweise verwendeten Lösungsmitteln, bevorzugt Wasser, noch organische Verdickungsmittel, z. B. Gummiarabikum, Xanthangummi, Natriumalginat, Cellulose-Derivate, vorzugsweise Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder anorganische Verdickungsmittel, z. B. Aluminiumsilikate wie beispielsweise Bentonite, oder ein Gemisch aus Polyethylenglykol und Polyethylenglykolstearat oder -distearat, enthalten. Das Verdickungsmittel ist in dem Gel z. B. in einer Menge zwischen 0,1 und 30 Gew.-%, bevorzugt zwischen 0,5 und 15 Gew.-%, enthalten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung verdeutlichen. AGR bedeutet in den Beispielen stets α -Glucosylrutin.

DE 197 42 025 A 1

Beispiel 1 W/O Creme

	Gew.-%	
Paraffinöl (DAB 9)	10,00	5
Petrolatum	4,00	
Wollwachsalkohol	1,00	
PEG-7-Hydriertes Rizinusöl	3,00	
Aluminiumstearat	0,40	
AGR	0,50	10
Glycerin	2,00	
Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q. s.	
Wasser	ad 100,00	

Beispiel 2 W/O Lotion

	Gew.-%	
Paraffinöl (DAB 9)	20,00	20
Petrolatum	4,00	
Glucosesequiisostearat	2,00	
Aluminiumstearat	0,40	
AGR	0,50	
α -Tocopherylacetat	1,00	25
Glycerin	5,00	
Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q. s.	
Wasser	ad 100,00	

Beispiel 3 O/W Lotion

	Gew.-%	
Paraffinöl (DAB 9)	8,00	35
Isopropylpalmitat	3,00	
Petrolatum	4,00	
Cetylstearylalkohol	2,00	
PEG 40 Rizinusöl	0,50	
Natriumcetylstearylsulfat	0,50	40
Natrium Carbomer	0,40	
AGR	0,50	
Glycerin	3,00	
α -Tocopherol	0,20	
Octylmethoxycinnamat	5,00	45
Butylmethoxydibenzoylmethan	1,00	
Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q. s.	
Wasser	ad 100,00	

Beispiel 4 O/W Creme

	Gew.-%	
Paraffinöl (DAB 9)	7,00	55
Avocadoöl	4,00	
Glycerylmonostearat	2,00	
AGR	0,50	
Titandioxid	1,00	
Natriumlactat	3,00	60
Glycerin	3,00	
Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q. s.	
Wasser	ad 100,00	

65

Beispiel 5
Liposomenhaltiges Gel

	Gew.-%
5 Lecithin	6,00
Schibutter	3,00
AGR	0,50
α -Tocopherol	0,20
Biotin	0,08
10 Natriumcitrat	0,50
Glycin	0,20
Harnstoff	0,20
Natrium PCA	0,50
Hydrolisiertes Kollagen	2,00
15 Xanthan Gummi	1,40
Sorbitöl	3,00
Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q. s.
Wasser	ad 100,00

20

Beispiel 6
Sonnenschutzemulsion

	Gew.-%
25 Cyclomethicon	2,00
Cetyltrimethicon Copolyol	0,20
PEG 22-Dodecyl Copolymer	3,00
Paraffinöl (DAB 9)	2,00
Caprylsäure-/Caprinsäure Triglycerid	5,80
30 Octylmethoxycinnamat	5,80
Butyl-methoxy-dibenzoylmethan	4,00
AGR	0,50
α -Tocopherylacetat	0,50
ZnSO ₄	0,70
35 Na ₄ EDTA	0,30
Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q. s.
Wasser	ad 100,00

40

Beispiel 7
Sonnenschutzemulsion

	Gew.-%
Cyclomethicon	2,00
45 Cetylstearylalkohol + PEG 40-hydriertes Rizinusöl +	2,50
Natrium Cetylstearylsulfat	
Glyceryllanolat	1,00
Caprylsäure-/Caprinsäure Triglycerid	0,10
Laurylmethicon Copolyol	2,00
50 Octylstearat	3,00
Rizinusöl	4,00
Glycerin	3,00
Acrylamid/Natriumacrylat Copolymer	0,30
Hydroxypropylmethylcellulose	0,30
55 Octylmethoxycinnamat	5,00
Butyl-methoxy-dibenzoylmethan	0,50
AGR	0,50
α -Tocopherylacetat	1,00
Na ₃ HEDTA	1,50
60 Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q. s.
Wasser	ad 100,00

65

Beispiel 8
Sonnenschutzemulsion

	Gew.-%	
Cyclomethicone	2,00	5
Cetylstearylalkohol + PEG 40-hydriertes Rizinusöl +	2,50	
Natrium Cetylstearylsulfat		
Glyceryllanolat	1,00	
Caprylsäure-/Caprinsäure Triglycerid	0,10	
Laurylmethicon Copolyol	2,00	10
Octylstearat	3,00	
Rizinusöl	4,00	
Glycerin	3,00	
Acrylamid/Natriumacrylat Copolymer	0,30	
Hydroxypropylmethylcellulose	0,30	15
Octylmethoxycinnamat	5,00	
Butyl-methoxy-dibenzoylmethan	0,75	
AGR	0,50	
Na ₃ HEDTA	1,50	
Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q. s.	20
Wasser	ad 100,00	

Beispiel 9
Sprayformulierung

	Gew.-%	
α -Tocopherol	0,10	
AGR	0,50	
Ethanol	28,20	30
Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q. s.	
Propan/Butan 25/75	ad 100,00	

Patentansprüche

1. Verwendung von kosmetisch oder pharmazeutisch unbedenklichen Flavonderivaten und Flavanonderivaten, insbesondere von Flavonoiden, gegen unerwünschte Pigmentierung der Haut.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das oder die Flavonderivate und Flavanonderivate, insbesondere von Flavonoide in einem wirksamen Gehalt in kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen vorliegt.
3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das oder die Flavonderivate gewählt wird oder werden aus der Gruppe α -Glucosylrutin, Naringin, Hesperidin, Rutin, Troxerutin, Monoxerutin, Dihydrorobinetin, Taxifolin, Eriodictyol-7-glucosid, Flavanomarein.
4. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das oder die Flavonderivate oder Flavanonderivate, insbesondere Flavonoide, in kosmetischen oder topischen dermatologischen Zubereitungen in Konzentrationen von 0,01–10 Gew.-%, bevorzugt 0,1–5 Gew.-%, insbesondere 0,2–2,0 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen, vorliegt.

50

55

60

65

- Leerseite -